

⑫ 特 許 公 報 (B 2)

平3-42279

⑤Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ②④公告 平成3年(1991)6月26日
 C 07 F 9/576 8619-4H
 9/6558 8619-4H
 9/6561 8619-4H
 // A 61 K 31/675 ADU 7431-4C

発明の数 1 (全4頁)

⑭発明の名称 アルカロイドのトリエチレンチオ磷酸アミドの製法

②特 願 昭61-252786

⑤公 開 昭63-183540

②出 願 昭52(1977)6月27日

③昭63(1988)7月28日

②特 願 昭52-76425の分割

優先権主張 ②1976年6月28日③オーストリア(AT)③A4728/76

⑯発 明 者 パシリイ・ノビシキー オーストリア国 1160 ウィーン アルネトガツセ
 70/6

⑰出 願 人 パシリイ・ノビシキー オーストリア国 1160 ウィーン アルネトガツセ
 70/6

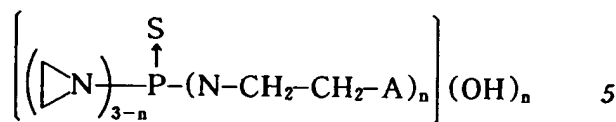
⑱代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外1名
 審 査 官 種 村 慈 樹

1

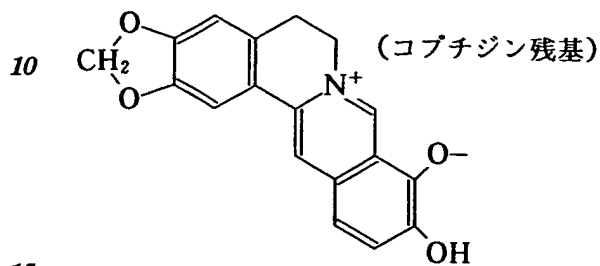
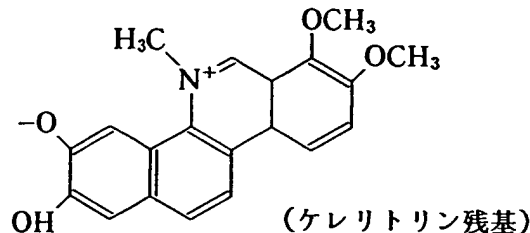
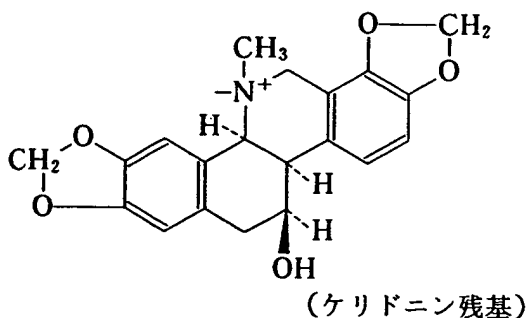
2

⑮特許請求の範囲

1 一般式 I :



【式中Aは次式のケリドニン、ケレリトリン
 又はコブチジン残基:



15

を表わし、nは1, 2又は3の整数である]のアルカロイドのトリエチレンチオ磷酸アミド誘導体又はその薬物学的に認容性の酸との塩を製造するため、アルカロイドケリドニン、ケレリトリン又はコブチジンをトリエチレンチオ磷酸アミドと反応させ、反応生成物を場合により塩に変じることとを特徴とする、アルカロイドのトリエチレンチオ磷酸アミド誘導体の製法。

発明の詳細な説明

本発明は、新規アルカロイドのトリエチレンチオ磷酸アミド誘導体の製法に関する。

新規化合物は、制癌剤、変異原性物質及び有毒生物防除剤としても使用できる。

遊離塩基の形の特定のアルカロイドのチオ磷酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、クサノオウからのチオ磷酸—ジ—(エチレンイミド)—N—ベルベリノール—エチルアミド、チオ磷酸—トリ—(N—サンギナリノール)—エチルアミド及び縮合イソキノリン系の全アルカロイドのチオ磷酸アミド誘導体である。

これらの化合物はすべて、制細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に応用するため有機溶剤に溶解しなければならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実証された。特に、注射用溶液を調整するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製薬の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しうる酸で塩に変えると、該有効成分をその制細胞作用を失わず、また好ましくはない副作用を起こさずに、水に易溶性の形に変えうることが判った。

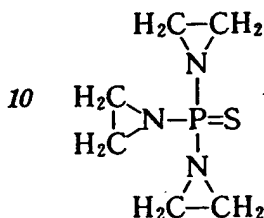
更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と反応させると、出発物質より高い治療効果及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特定の化合物になることが判った。

従つて、本発明の対象は新規制癌性化合物の製法であつて、場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドと、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の窒素含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変えることにより達成される。その際塩基としてはチオ磷酸—トリ—(N—サンギナリノール)—エチルアミド、チオ磷酸—ジ—(エチレンイミド)—N—ベルベリノール—エチルアミド及びクサノオウの縮合イソキノリン系—アルカロイ

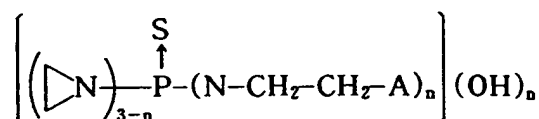
ドのN, N', N''—トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体は除外される。

アルカロイド成分としては、コブチジン、ケリドニン、ケレリトリンが特に適当であることが判明した。

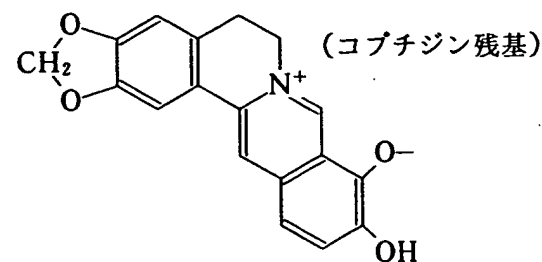
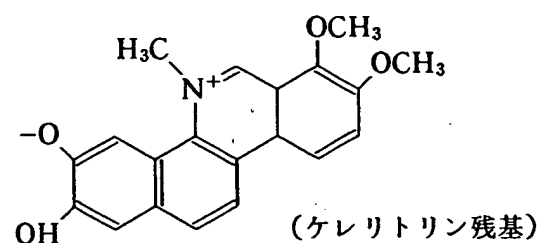
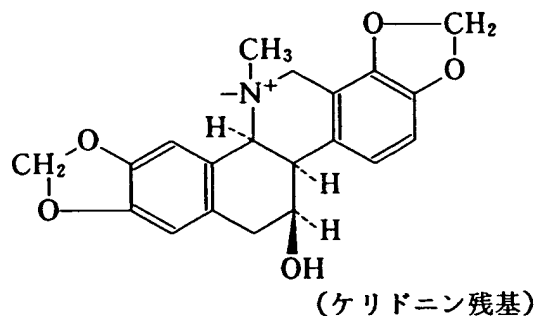
本発明の反応に使用する制癌剤としては、特に下記のものが該当する；



本発明は、一般式 (I)；



〔式中Aは次式のケリドニン—、ケレリトリン—又はコブチジン—残基：



を表わし、 n は1, 2又は3の整数である]のアルカロイドのトリエチレンチオ磷酸アミド誘導体又はその薬物学的に認容性の酸との塩を製造する方法に関し、これは、アルカロイドケリドニン、ケレリトリン又はコブチジンをトリエチレンチオ磷酸アミドと反応させ、反応生成物を場合により塩に変えることを特徴とする。

塩形成は、実際的には、自体充分水溶性であつて、従つて充分水溶性の塩を生ずる生理学的に無害の酸なら何を用いても実施することができる。経済的理由から、塩酸を使用し、それにより相応する塩酸塩を生ずるのが有利である。

本発明により得られる新規アルカロイドトリエチレンチオ磷酸アミド塩は、制細胞作用及び従つて薬理作用の点で対応する塩基とは異なることがない。しかし、本発明による化合物は、その著しく良好な水溶性に基づき容易かつ正確に計量でき、従来必ず使用された有機溶剤に基づく有害な副作用を生じない。

本発明方法は、アルカロイド塩を制細胞剤と、好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温度で反応させることによつて実施する。しかし、まずアルカロイド塩基をトリエチレンチオ磷酸アミドと反応させ、その後反応生成物を塩に変えることもできる。制細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤中でその都度所望の酸と反応させるのが有利であり、その際造塩後、その都度の塩を沈殿させるか、又は水或いは酸水溶液と振盪することによつて水溶液中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

例 1

160mg (0.453mモル)のケリドニン(2-メチル-3'-ヒドロキシ-7, 8, 6', 7'-ビス-メチレンジオキシ-1, 2, 3, 4, 3', 4'-ヘキサヒドロ-(ナフト-1', 2'; 3, 4-イソキノリン)) (融点135°C)と120mg (0.634mモル)のトリエチレンチオ磷酸アミド(以下単にチオ磷酸アミドと略称する)とを65mlのベンゾール中に溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間還流する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として500mgのチオ磷酸トリ-(N-ケリドニ-

ル)-エチルアミドがえられる。収率17.86重量%(対理論値) 融点は121~123°C。

(3モルのケリドニン+1モルのチオ磷酸アミド)

5 分析値 $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$ として

計算値 S2.45, P2.37, N6.44, H5.79, C60.82 %

実験値 C61.14, 61.32; H5.76, 5.77; N5.94, 5.83; S2.39, 1.89; P2.40, 2.29%

例 2

950mg (2.6mモル)のケレリトリンと120mg (0.634mモル)のチオ磷酸アミドとを50mlのクロロホルム中に溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。300mgのチオ磷酸トリ-(N-ケレリトノール)-エチルアミドが褐色の固体としてえられる。収率理論値にに対し28.04重量%、融点は65~75°C。

3モルのケレリトリン+1モルのチオ磷酸アミド

分析値 $C_{66}H_{69}N_6O_{15}PS$ として

計算値 C64.48, H5.40, N6.54, P2.41, S2.49 %

実験値 C64.92, 65.17; H5.37, 5.35; N6.22, 5.69; P2.37, 2.49; S2.35, 2.10%

エーテル中再結晶。融点75~79(3:1)

実験値 C62.69; N5.37, N6.55

例 3

50mg (0.15mモル)のコブチジンと90mg (0.48mモル)のチオ磷酸アミドとを70mlの無水ジオキサン中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸した。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を10mmHgの真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い27mgのチオ磷酸ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミドが黄白色の結晶形で得られる。収率理論値にに対し22.5%

40 分析値 $C_{25}H_{27}N_6O_5PS$ として

計算値 C57.02, H5.16, N10.64, P5.88, S6.08 %

実験値 C56.98, H5.11, N10.37, P5.64, S6.00 %

7

8

例 4

14mg (0.041Mmol) コブチジン (融点300℃) 及び45mg (0.237Mmol) チオホスホル酸トリエチレンイミドとを5mlのベンゾール中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗う。12mgのチオホスホル酸-(エチレンイミド)-N-コブチジンエチレンイ

ミドが淡灰色生成物として得られる。融点44~45℃

コブチジン：チオホスホル酸トリエチレンイミド = 1 : 1

5 分析値 $C_{25}H_{27}N_4PO_5S$ として

計算値 C57.02, H5.16, N10.64, P5.88, S6.08

実験値 C55.94, H5.12, N11.10, P5.89, S6.10